

## Perinatal letal hipofosfatazya: Bir vaka takdimi

Erbu Yarcı<sup>1,\*</sup>, Nilüfer Okur<sup>1</sup>, Mehmet Büyüktiryaki<sup>1</sup>, Fatma Nur Sarı<sup>1</sup>, Nurdan Uraş<sup>2</sup>, Şerife Suna Oğuz<sup>2</sup>

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti

\*İletişim: erbuyarci@yahoo.com

**SUMMARY:** Yarcı E, Okur N, Büyüktiryaki M, Sarı FN, Uraş N, Oğuz ŞS. (Division of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey). Perinatal lethal form of hypophosphatasia: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 64-67.

Hypophosphatasia is a rare inborn error of metabolism characterized by defective bone and teeth mineralization due to deficiency of tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase activity. Intrauterine bone mineralization is markedly reduced in affected fetuses. Herein, we present a perinatal lethal form of hypophosphatasia associated with skeletal deformity and hypercalcemia whose prenatal diagnosis could not be made and to discuss this rare disorder in a newborn with skeletal deformity. This case illustrates the importance of prenatal care, diagnosis of the index case and the need for more careful prenatal evaluation of subsequent pregnancies.

*Key words: hypophosphatasia, perinatal lethal, alkaline phosphatase.*

**ÖZET:** Hipofosfatazya, serum ve kemik alkalen fosfataz enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı olarak gelişen kemik ve diş mineralizasyon bozukluğu ile giden, nadir, kalıtsal bir hastalıktır. Etkilenen fetusta intrauterin kemik mineralizasyonunu belirgin şekilde azalmıştır. Bu makalede iskelet deformitesi ve hiperkalsemi ile bulgu veren, prenatal izleminde intrauterin büyüme kısıtlılığı, polihidroamnios ve çok sayıda iskelet malformasyonları olmasına rağmen indeks olgu olmaması nedeni ile tanı alamamış perinatal letal tipte hipofosfatazya olgusu sunulurken iskelet deformiteli bir yenidoğanda nadir görülen bu tablonun tartışılması amaçlanmıştır. Olgumuz prenatal izlem, indeks olgunun tanı alması ve önceki gebeliklerin dikkatli değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

*Anahtar kelimeler: hipofosfatazya, perinatal letal, alkalen fosfataz.*

Hipofosfatazya, serum ve kemik alkalen fosfataz enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı olarak gelişen kemik ve diş mineralizasyon bozukluğu ile giden, nadir, kalıtsal bir hastalık olup ilk kez Rathbun tarafından 1948'de tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Hipofosfatazyaya ait klinik bulgular, kemiklerde mineralizasyon göstermeyen ölü doğumdan, geç erişkin dönemde patolojik kemik kırıklarının görüldüğü geniş bir yelpazede izlenmektedir.<sup>2</sup> Hastalığın ciddi şekillerinin sıklığı 1/100000'dir. Buna karşın hafif şekillerine daha sık oranda rastlanmaktadır.<sup>3</sup> Tanı yaşı ve bulguların şiddetine göre hastalığın altı klinik şekli tanımlanmıştır. Bu klinik şekiller perinatal letal, prenatal benign, infantil, çocukluk, erişkin formları ve odontohipofosfatazyadır. Ağır

şekillerin geçişi otozomal resesif iken, daha hafif giden şekiller otozomal resesif veya dominant geçişli olabilir. Moleküler çalışmalar ile defektif TNSALP geni kromozom 1p36.1-p34 üzerinde gösterilmiştir.<sup>4</sup> Bu makalede, prenatal dönemde tanı alamamış, hiperkalsemi ve radyolojik rikets ile seyreden perinatal letal tipte hipofosfatazya tanısı almış bir yenidoğan olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

### Vaka Takdimi

Otuz üç yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden sezaryen ile 39 hafta doğan erkek bebek, intrauterin büyüme kısıtlılığı, solunum sıkıntısı ve dismorfik bulguları nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Birinci ve

beşinci dakika Apgar skoru sırası ile 5 ve 7 idi. Aralarında akrabalık olan anne-babanın sağlıklı bir çocuğu idi ve annenin üç kez olan abortus öyküsü vardı. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografide polihidramnios, çoklu iskelet anomalisi ve intrauterin büyüme kısıtlılığı olduğu öğrenildi.

Hastanın yatışındaki fizik muayenesinde patolojik olarak; hipotoni, takipne, retraksiyon, palpasyonla yumuşak kafatası, çok geniş ön fontanel, geniş kranial sütürler, düşük kulak ve burun kökünde basıklık, kısa kavisli ekstremiteler, ekstansör yüzlerde gamzelenme, dar huni şekilli göğüs kafesi vardı (Şekil 1). Serum alkalin fosfat (ALP) düzeyi 5 IU/L nin altında ölçülürken (normal 185-340), kalsiyum 10 mg/dl, fosfor 3,5 mg/dl olarak ölçüldü.

Radyografide özellikle kafa kemikleri, uzun kemikler ve kostalarda belirgin olmak üzere tüm kemiklerde hipomineralizasyon; sütürlerde genişleme; frontal ve parietal kemiklerde daha belirgin olan kafa kemiklerinde yetersiz osifikasyon görülmekteydi (Şekil 2). Alt ve üst ekstremitelerin distal kısımlarında kavislenme daha belirgindi. Majör uzun kemiklerde mineralize olmamış osteoidin metafize uzanım göstermesi nedeni ile 'güve yeniği' görünümü vardı (Şekil 3).

Yatışında nasal olarak devamlı pozitif hava yolu basıncı ile solunum desteğine başlanan hastada, azalmış göğüs kafesi hacmi ve hipoplastik akciğerlere bağlı olarak solunum sıkıntısının giderek artması üzerine doğumdan sonra dördüncü gün mekanik ventilatörde izleme başlandı. İzleminde hiperkalsemi gelişen hastaya hiperkalsemiye yönelik medikal tedavi uygulanarak tedavi edildi. Postnatal 14. günde nöbeti olan hastaya fenobarbital tedavisi başlandı. Nöbeti devam eden hastaya pridoksin tedavisi eklendi. İkili tedavi ile hastanın nöbet sıklığında azalma sağlandı. Klinik durumu giderek bozulan hasta, postnatal 56. günde çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

### Tartışma

Hipofosfatazyanın doğumda bulgu veren en ciddi şekli perinatal letal şekli olup gebelik öyküsünde polihidroamnios görülebilmektedir. Hastalığa tipik olarak kısa ekstremiteler, yumuşak kafa kemikleri ve ve solunum sıkıntısı ile tanı konulur. Karakteristik radyolojik bulgular ve düşük serum ALP düzeyi tanıyı

doğrulamaktadır. Letal formda hipofosfatazya tanısı alan bebekler genellikle ilk hafta içinde azalmış toraks hacmi ve hipoplazik akciğerlere bağlı solunum yetmezliğinden kaybedilirler. Hastalık ne kadar ciddi ise serum ALP düzeyi o kadar düşüktür.<sup>2</sup> Bizim olgumuzda da prenatal öyküde polihidroamnios olup fizik muayenede kısa ekstremiteler, yumuşak kafatası, distal ekstremitelerde kavislenme ve belirgin solunum güçlüğü dikkati çekmekte idi ve hastanın serum ALP düzeyi 5 IU/L nin altında olarak bildirilmişti.

Hiperkalsemi infantil hipofosfatazyada göreceli olarak sık görülmekle birlikte, çocukluk çağı ve erişkin şekillerde daha seyrek görülür. Bizim olgumuzda da medikal tedavi gerektiren hiperkalsemi vardı. Bu hastalarda hiperkalseminin nedeni, kemiklere kalsiyum ve fosfat girişinin yetersiz olmasıdır.<sup>5</sup> Zurutuza ve arkadaşları<sup>6</sup> genotip ile fenotip arasındaki korelasyonu hastalığın ağır şekillerinde missense mutasyonun enzimin aktif bölgelerinde yerleşim gösterirken hafif fenotipte enzimin aktif bölgesinde bulunmadığını göstermişlerdir.

Perinatal letal hipofosfatazya şeklinde radyolojik bulgular tanısalla birlikte, prenatal dönemde benzer şekilde bulgu veren diğer iskelet displazilerinden ayırt edilmelidir. Akondrojeniz ve hipofosfatazyada vertebrada ciddi osifikasyon yetersizliği görülür. Hipofosfatazyada nöral ark osifikasyonu defektif iken vertebral cisimler iyi görülür, akondrojenizde ise vertebral cisimde defektif osifikasyona bağlı olarak 'fermuar' görüntüsü vardır. Hipofosfatazyada tübüler kemik oluşumu defektiftir. Hastamızda da tübüler kemiklerde defektif kemik oluşumu dikkati çekmektedir.

Hipofosfatazya olgularında nöbet sıklığı artmaktadır. Pridoksal-5-fosfat (PLP) metabolizma bozukluğuna bağlı olarak beyin PLP düzeylerindeki azalmanın , nöbet sebebi olabileceği düşünülmektedir.<sup>4,7</sup> Baumgartner-Sigl ve arkadaşları<sup>7</sup> yenidoğan döneminde pridoksin bağımlı nöbet, iskelet deformiteleri, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ile presente olan bir vaka bildirmişlerdir. Demirbilek ve arkadaşları<sup>8</sup> dört aylık iken nöbet ve hiperkalsemi ile başvuran ve pridoksin tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alınan bir hipofosfatazya vakası bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Pridoksin bağımlı nöbetler hipofosfatazya ile ilişkili olarak bildirilmiş olup şiddetli hastalığın göstergesi olarak



Şekil 1. Hastanın genel görünüşü



Şekil 3. Hastanın radyografisi. Majör uzun kemiklerde mineralize olmamış osteoidin metafize uzanım göstermesi nedeni ile 'güve yeniği' görünümü.



Şekil 2. Hastanın direk kafa grafisinde sadece alt kesimde dikkati çeken mineralizasyon.

belirtilmektedir.<sup>7,9</sup> Bizim olgumuzda da nöbet tedavisi için fenobarbital ve piridoksin tedavisi kullanıldı ve nöbet sıklığında azalma saptandı. TNPALP defektif farelerde doğumdan itibaren kemik dokuya spesifik rekombinan insan TNALP enzimi ile replasman tedavisinin hastalık gelişimini önlediği gösterilmekle birlikte, hedef enzim replasman tedavisi insanda deneme aşamasındadır.<sup>10</sup>

Hipofosfotazyaya için kabul edilmiş tıbbi bir tedavi halen bulunmamaktadır. Destek tedavisi genellikle hastalık ilişkili morbiditelerin azaltılmasına yöneliktir. Çinko, magnezyum, steroid, bisfosfonatlar, ve plazmanın da içinde bulunduğu çok sayıda tedavi denenmiş olmakla birlikte yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir.

Sonuç olarak, günümüzde hastalığın perinatal şekli için tedavi olmamakla birlikte, enzim replasman tedavisi hastalık için umut verici olabilir. Prenatal tanı, kemik mineralizasyon bozukluğu ve polihidroamniosun tanımlandığı fetal ultrasonografik inceleme ve amniyotik sıvı ve koryonik hücre kültüründe ALP aktivitesi

ölçümü ile yapılabilir.<sup>4</sup> Bu olgu, prenatal izlem, indeks olgunun tanı alması ve önceki gebeliklerin dikkatli değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA, et al. Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 244-255.
2. Whyte MP: Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994; 15: 439-461.
3. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957; 22: 730-746.
4. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40.
5. Caswell AM, Whyte MP, Russell RGG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: Clinical and laboratory aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991; 28: 175-223.
6. Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, et al. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1039-1046.
7. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007; 40: 1655-1661.
8. Demirbilek H, Alanay Y, Alikasifoglu A, et al. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 34-38.
9. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1647: 36-41.
10. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904-913.